Nicht f. d. Austausch

Über die Darstellung von Hydrochinon-β-glukosid aus Roharbutin und seine Reaktionsprodukte mit Diazetylorthosalpetersäure

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

von

Wilhelm Turkewitsch

aus Berlin

Tag der Promotion: 24. Januar 1938

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 1937

1938

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch Würzburg

T 90

Referenten:

Dozent Dr. phil. habil. Benno Reichert.

Professor Dr. C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

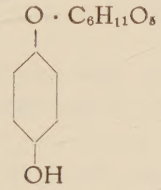
Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

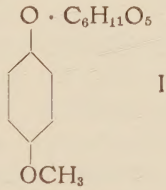
https://archive.org/details/IA41543927_0092

Theoretischer Teil.

Um die Reindarstellung des im Jahre 1852 von Kawalier[1]) entdeckten und von Strecker[2]) in seiner Struktur aufgeklärten Ericaceen-Glukosids Arbutin haben sich viele Forscher bemüht. Es ist aber bisher nicht gelungen, aus dem Roharbutin, welches ein Gemisch von Hydrochinon-β-glukosid mit seinem Methyläther darstellt, die Hydrochinonkomponente Arbutin (I) von dem begleitenden Methylarbutin (II) völlig zu trennen.



I. Arbutin



II. Methylarbutin

So hat C. Mannich[3]) eine von Herissey[4]) beschriebene Methode, die Trennung über das Kaliumsalz des Arbutins durchzuführen, überprüft und dabei festgestellt, daß das hierbei erhaltene Arbutin keineswegs als reines Hydrochinon-β-glukosid angesprochen werden kann, da es bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel positive Reaktion gab.

Desgleichen sind die Versuche von C. Mannich[5]), das Hydrochinon-β-glukosid aus dem Roharbutin über die Hexamethylentetraminverbindung oder das Azetylderivat herzustellen, nicht von Erfolg gekrönt gewesen. Trotz häufigen Umkristallisierens dieser Körper ist es nicht möglich, sie frei von Methylarbutin zu erhalten.

Da alle Versuche, das Hydrochinon-β-glukosid aus dem Roharbutin zu isolieren, in keinem Falle zu einheitlichen Produkten

---

[1]) Liebigs Annalen 84, 356 [1852].
[2]) Liebigs Annalen 107, 228 [1858].
[3]) Arch. d. Pharm. 250, 547 [1912].
[4]) Compt. rend. 151, 444 [1910].
[5]) Arch. d. Pharm. 250, 547 [1912].

führten, mußte zur Reindarstellung des Arbutins der synthetische Weg beschritten werden.

Die Synthese des Arbutins gelang erstmalig C. Mannich[5]) aus Azetobromglukose und der Mononatriumverbindung des Hydrochinons. Das so erhaltene synthetische Hydrochinon-β-glukosid kristallisiert aus Wasser in weißen glänzenden Nadeln mit einem Mol Wasser, das im Vakuum oder beim Erhitzen auf 100° leicht abgegeben wird. Es schmilzt bei 163—164°, wird bei weiterem Erhitzen wieder fest und schmilzt dann scharf bei 199,5—200°. Bisweilen wird der niedrige Schmelzpunkt nicht beobachtet. Die optische Drehung beträgt für das mit einem Mol Wasser kristallisierende Produkt $[\alpha]_D^{20} = -60{,}34°$.

Trotz dieser genauen Festlegung der chemischen und physikalischen Daten des Arbutins durch C. Mannich sind die Literaturangaben über das Glukosid äußerst widersprechend, was aus der Tatsache erklärt werden kann, daß die anderen Forscher unreine Präparate in den Händen gehabt haben.

Winterfeld[6]), der in neuester Zeit die Arbutindarstellung aus Bärentraubenblättern beschrieben hat, findet für sein als Arbutin bezeichnetes Produkt einen Schmelzpunkt von 195°. Dem Bearbeiter ist es offenbar entgangen, daß die von ihm angewendete Methode der Reindarstellung des Arbutins über die Kaliumverbindung kein reines Produkt liefern kann, da, wie oben gezeigt, eine Abtrennung des Methylarbutins auf diesem Wege nicht möglich ist.

C. A. Rojahn[7]) gibt für sein reines Arbutin einen Schmelzpunkt von 188° an. Sein Glukosid stellt demnach ebenfalls ein Gemisch von Hydrochinon-β-glukosid mit Methylarbutin dar.

In einer Arbeit über Ericolin stellten kürzlich Dieterle und Dorner[8]) fest, daß die aus Bärentraubenblättern erhaltene braungelbe klebrige Masse, die bisher als Ericolin bezeichnet wurde, als verunreinigtes Arbutin anzusehen ist.

Die Verfasser spalteten ein Ericolin „Merck" sowie ein selbst hergestelltes Präparat in Hydrochinon und Glukose. Zur Isolierung des Arbutins aus dem Ericolin wurde das Präparat erschöpfend mit Essigäther extrahiert und zur Kristallisation gebracht. Die so erhaltenen Kristalle, welche bei 142—143° schmolzen, wurden auf Grund der Spaltungsergebnisse und der Verbrennungsdaten als Ar-

[6]) Einführung in die organische präparative Pharmazeutische Chemie 1937, S. 178.
[7]) Deutsche Apoth.Ztg. 50, II, 1528 [1935].
[8]) Arch. d. Pharm. 275, 380 [1937].

butin angesehen. Da aber, wie oben angegeben, reines Arbutin bei 199,5—200° schmilzt, dürfte auch hier ein mit Methylarbutin stark verunreinigtes Glukosid vorgelegen haben.

Es muß in diesem Zusammenhange erwähnt werden, daß Verbrennungsdaten beim Arbutin keinen sicheren Schluß auf seine Reinheit gestatten. Berechnet man nämlich die theoretischen Verbrennungswerte von Arbutin - Methylarbutin Gemischen in der Annahme, es läge reines Arbutin vor, so ist aus untenstehender Tabelle ersichtlich, daß selbst bei einem Gehalt von 10% Methylarbutin die Verbrennungsdaten noch innerhalb der üblichen Fehlergrenze für reines Arbutin liegen würden.

	%C	%H
Arbutin rein $C_{12}H_{16}O_7$:	52,94	5,88
Arbutin mit 5% Methylarbutin:	52,75	5,86
Arbutin mit 10% Methylarbutin:	52,65	5,85
Arbutin mit 15% Methylarbutin:	52,45	5,83
Arbutin mit 20% Methylarbutin:	52,40	5,82
Arbutin mit 25% Methylarbutin:	52,25	5,80

Ein Arbutin kann demnach nicht als rein auf Grund der Elementaranalyse angesehen werden, sondern nur dann, wenn bei stimmenden physikalischen Daten die Prüfung auf Methoxyl negativ verläuft.

Wenngleich die Synthese des Hydrochinon-β-glukosids gelungen ist, so blieb dennoch die Frage der Reindarstellung dieses Glukosids aus der Droge bis zum heutigen Tage offen. Es erschien deshalb interessant, die Isolierung von reinem Arbutin aus dem natürlichen Roharbutin erneut zu versuchen.

Um eine Trennung des Arbutins vom Methylarbutin erfolgreich durchzuführen, ist es notwendig, durch geeignete Molekülvergrößerung einen Körper darzustellen, der in Wasser und Alkohol, in welchen Arbutin und Methylarbutin sehr leicht löslich sind, sich möglichst wenig löst, und der ein gutes Kristallisationsvermögen besitzt. Die Reaktion soll ferner nicht am Zucker, sondern an der Hydroxylgruppe des Hydrochinons erfolgen. Eine Substanz, mit der die Kondensation in diesem Sinne durchführbar ist, wurde nach vielen Mißerfolgen im 2,4-Dinitro-chlorbenzol gefunden.

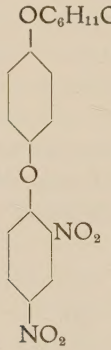
Vor einiger Zeit hat C. Mannich[9]) gezeigt, daß sich Morphin

[9]) Arch. d. Pharm. 273, 101 [1935].

quantitativ von den im Opium vorhandenen Nebenalkaloiden abtrennen läßt, wenn man es mit Hilfe von 2,4-Dinitro-chlorbenzol in den 2,4-Dinitro-phenyläther überführt.

Angeregt durch diese Arbeiten sind Versuche, über die im folgenden berichtet wird, unternommen worden, die Methoden der Verätherung mit Dinitrochlorbenzol auf das Roharbutin zu übertragen, in der Erwartung, daß sich eine Abtrennung des Arbutins vom Methylarbutin ermöglichen lassen würde. Wie die Versuche gezeigt haben, gelingt es, in glatter Reaktion die Trennung der beiden Glukoside durchzuführen.

Wenn man eine schwach alkalische wässrig-methanolische Roharbutinlösung mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-chlorbenzol in Methanol behandelt, kristallisiert nach kurzem Stehenlassen der 2,4-Dinitrophenyläther des Hydrochinon-β-glukosides (III) in schönen bei 189° schmelzenden Nadeln aus:



III.

Die Gegenwart von vier alkoholischen Hydroxylgruppen im Äther III läßt sich durch die Darstellung eines schön kristallisierenden Tetraazetats dartun. Daß der Äther III nicht durch Methylarbutin verunreinigt ist, ergibt sich daraus, daß er bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel keine Spur Silberjodid liefert.

Beim Behandeln des Dinitrophenylarbutins (III) mit wenig Natronlauge in der Hitze wird die Ätherbindung gespalten. Beim Ansäuern der gelb gefärbten alkalischen Lösung mit Salzsäure fällt als Spaltprodukt 2,4-Dinitrophenol aus. Aus der vom 2,4-Dinitrophenol möglichst befreiten Lösung läßt sich, wie näher im Versuchsteil ausgeführt wird, als zweites Spaltprodukt reines Arbutin vom Schmelzpunkt 199,5—200° erhalten, welches, wie die Prüfung nach Zeisel zeigt, völlig frei von Methylarbutin ist. Es ist dies

das erste reine aus dem Roharbutin isolierte Arbutin[10]).

Die gute Zugänglichkeit des Arbutins über den Dinitrophenyläther (III) regte dazu an, Versuche durchzuführen mit dem Ziel, die therapeutische Wirksamkeit des Arbutins, welche auf der Abspaltung von Hydrochinon im Organismus beruhen soll, durch Veredelung des Glukosides zu verstärken. Als Ausgangsmaterial für diese Versuche wurde zunächst der Dinitrophenyläther (III) gewählt.

Es war beabsichtigt, die Verbindung III zum Diaminophenyläther zu reduzieren und das so erhaltene Diamin durch Diazotierung und Phenolspaltung in einen Dioxyphenyläther überzuführen. Der durch den Ersatz der Nitrogruppen im Äther III durch phenolisches Hydroxyl entstehende Körper hätte vermutlich infolge Anhäufung der stark bakteriziden Phenolhydroxyle das Arbutin an Wirksamkeit übertreffen können.

Die Versuche haben indessen gezeigt, daß die Darstellung des Arbutin-dioxyphenyläthers trotz mannigfacher Variation der Versuchsbedingungen auf diesem Wege nicht möglich ist.

Schon der erste Schritt der Reaktionsfolge — Reduktion des Dinitrophenyläthers III zum Diamin — ist präparativ nicht durchführbar gewesen.

Bei der katalytischen Hydrierung des Arbutin-Dinitrophenyläthers (III) mit Palladium-Tierkohle oder Platin als Katalysatoren in oxalsaurem und in ameisensaurem Alkohol[11]) entsprach zwar die Wasserstoffaufnahme der Menge, welche zur vollständigen Reduktion bis zum Diaminokörper benötigt wird, aber bereits zu Beginn der Hydrierung färbten sich die Ansätze gelb bis rot, bei Luftzutritt schließlich braunschwarz.

Auch bei den Reduktionsversuchen mit Aluminiumamalgam, 3%igem Natriumamalgam sowie Zinn und Salzsäure verfärbten sich die Lösungen während der Reaktion, und es gelang bei der Aufarbeitung nicht, zu kristallisierten Produkten zu kommen.

Es ist anzunehmen, daß bei diesen Reduktionsprozessen Azoxy- bzw. Azokörper entstanden sind. Entgegen der allgemeinen Ansicht, daß derartige Körper bei der Reduktion von Nitroverbindungen in alkalischem und neutralem Medium entstehen, kann,

---

[10]) Von der Darstellung des Methylarbutins, welches sich in den Mutterlaugen, die bei der Herstellung des Dinitrophenyläthers (III) anfallen, findet, ist Abstand genommen worden, da dieses Glukosid vorteilhafter durch Methylierung des Roharbutins gewonnen werden kann.

[11]) Arch. d. Pharm. 273, 265 [1935].

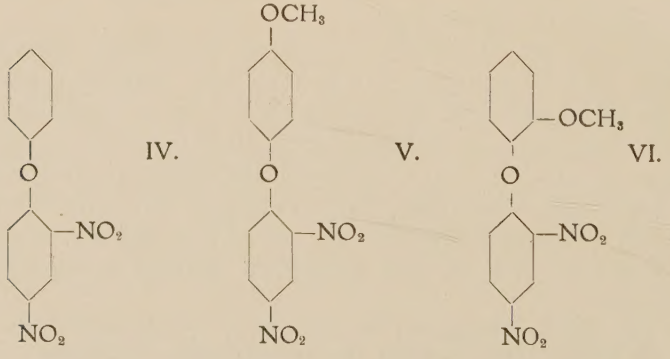
wie Flürscheim[12]) gezeigt hat, die Bildung von Azoxy- und Azoverbindungen auch in saurer Lösung erfolgen, und zwar vornehmlich dann, wenn im Benzolkern genügend negative Substituenten vorhanden sind.

So hat Flürscheim z. B. bereits für m-Dinitrobenzol nachweisen können, daß bei der Reduktion dieses Körpers in saurem Medium die Bildung von Dinitro-azoxybenzol gegenüber der von m-Diaminobenzol in hohem Maße bevorzugt ist. Da beim Arbutin-2,4-Dinitrophenyläther außer den beiden Nitrogruppen noch der Arbutinrest an den Benzolkern ätherartig gebunden ist, ist die Möglichkeit, daß bei der Reduktion des Dinitroäthers in saurer Lösung Azoxy- bzw. Azoverbindungen entstehen, durchaus gegeben.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß bei der Reduktion des Äthers (III) in saurem Medium nicht das gewünschte Diamin erhalten werden konnte, wurde weiterhin versucht, die Reduktion der Dinitroverbindung stufenweise über das Nitramin durchzuführen.

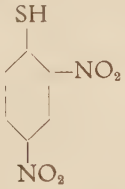
Das in analogen Fällen oft bewährte Reduktionsmittel Schwefelammon erwies sich jedoch — wie weiter unten ausgeführt werden wird — beim 2,4-Dinitrophenyläther des Arbutins als nicht geeignet. Um zunächst einen Einblick in den Reduktionsverlauf zu gewinnen, wurde am Modellversuch die Reduktion von Dinitrophenyläthern mit alkoholischem Schwefelammon eingehender studiert; derartige Versuche sind bisher — wie die Durchsicht der Literatur lehrt — noch nicht bekannt geworden.

Wenn man die Verbindungen IV, V und VI



[12]) Journ. pract. Chem. 71, 497 [1905].

in alkoholischer Lösung mit Schwefelammon behandelt, so scheiden sich nach dem Ansäuern mit Salzsäure gelbe Nadeln ab, die unscharf gegen 250° unter vorhergehender Zersetzung schmelzen und außerordentlich unbeständig sind[13]). Beim Versuche, diese Körper aus Ligroin umzulösen, tritt bereits Zersetzung ein, und man erhält aus den Dinitrophenyläthern (IV, V, VI) eine bei 134—135° schmelzende Verbindung, die als 2,4-Dinitro-thiophenol (VII)



VII.

identifiziert werden konnte.

Diese Reaktion dürfte als neuartig anzusehen sein. Bei der Durchsicht der Literatur konnte kein Beispiel gefunden werden, welches darauf hindeutet, daß sich Dinitrophenyl-aryl-äther mit alkoholischem Schwefelammon zu Dinitro-thiophenol spalten lassen.

In Analogie zu der hier beobachteten Erscheinung stehen Befunde von Borsche[14]). Borsche konnte nämlich zeigen, daß die Haftfestigkeit der Ätherbrücke in negativ substituierten Diphenyläthern sehr gering ist. So lassen sich Mono-nitro- und Dinitrophenyläther glatt mit organischen Basen (z. B. Anilin, Hydrazin und Phenylhydrazin) und Natrazetessigester umsetzen.

Während die Dinitrophenyläther IV, V und VI bei der Einwirkung von Schwefelammon in Dinitro-thiophenol (VII) übergehen, konnte beim Arbutin-Dinitrophenyläther eine derartige Spaltung nicht beobachtet werden. Selbst durch längeres Kochen des Äthers (III) in alkoholischem Schwefelammon läßt sich die sonst für Dinitrophenyläther charakteristische Spaltung nicht herbeiführen. Offenbar nimmt hier die Reaktion infolge des im Molekül vorhandenen Glukoserestes einen anderen Verlauf.

Nachdem Versuche, den Dinitrophenyläther des Arbutins in den entsprechenden Dioxy-phenyläther überzuführen, erfolglos gewesen waren, sind Versuche mit reinem Arbutin durchgeführt worden mit dem Ziel, in das Molekül des Glukosids Phenolhydroxyle einzuführen. Zur Darstellung derartiger Verbindungen erscheint der Weg,

---

[13]) Vermutlich handelt es sich hierbei um Polymere des Dinitro-thiophenols (VII).

[14]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 1488 [1923].

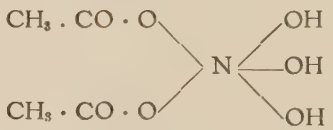
welcher von der Nitroverbindung ausgeht und über das Amin und das Diazoniumsalz führt, am geeignetsten. Da diese Reaktion beim reinen Arbutin mehr Erfolg versprach als beim Arbutin-Dinitrophenyläther wurde ihre Durchführbarkeit eingehend geprüft.

Wenngleich es nicht gelungen ist, die gewünschten Produkte zu erhalten, so hat das Studium der Nitroverbindungen des Arbutins und seiner Derivate doch interessante Ergebnisse gebracht, über die im folgenden berichtet werden soll.

Die Einwirkung von Salpetersäure auf das Glukosid der Bärentraube ist vor langer Zeit beschrieben worden. Nach Strecker[15]) erhält man ein Dinitroarbutin, wenn man Roharbutin solange in eisgekühlte konzentrierte Salpetersäure einträgt, bis die Lösung Sirupkonsistenz angenommen hat. Auf Zusatz des mehrfachen Volumens Alkohol sollen sich nach einigem Stehenlassen Kristalle von Dinitroarbutin ausscheiden.

Eine neue Durchführung dieser Versuche schien insofern geboten, als Strecker kein reines Arbutin, sondern stets ein durch Methylarbutin verunreinigtes Ausgangsmaterial zur Verfügung gestanden hat. Die früher gemachten Angaben sind auch deshalb revisionsbedürftig, weil sich in der Arbeit von Strecker keine Schmelzpunktsangaben für die isolierten Verbindungen finden, und die aufgeführten Bruttoformeln in keiner Weise mit den jetzigen Anschauungen über den Eintritt von Nitrogruppen in ein Ringsystem wie den Benzolkern in Übereinstimmung zu bringen sind.

Es wurden daher die Versuche von Strecker mit Roharbutin und reinem Arbutin wiederholt. Dabei stellte sich heraus, daß die von Strecker angegebene Nitrierungsmethode mit konzentrierter Salpetersäure nur sehr geringe Ausbeuten an nitrierten Produkten liefert. Wesentlich bessere Resultate lassen sich indessen erzielen, wenn man statt konzentrierter Salpetersäure die von Pictet[16]) beschriebene, aus Salpetersäure und Essigsäureanhydrid leicht zugängliche Diazetylorthosalpetersäure

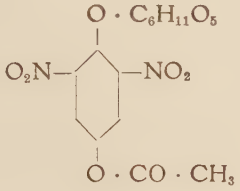


verwendet.

---

[15]) Liebigs Annalen 118, 292 [1861].
[16]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 2526 [1902].

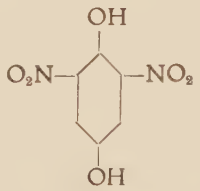
Gibt man nämlich reinstes über den 2,4-Dinitrophenyläther hergestelltes wasserfreies Arbutin in eisgekühlte Diazetylorthosalpetersäure, so erhält man eine gelbe Lösung, die auf Zusatz von absolutem Alkohol zu einem Kristallbrei erstarrt. Aus den Verbrennungsdaten ist ersichtlich, daß auf diesem Wege ein Dinitroarbutin entsteht, dessen phenolisches Hydroxyl azetyliert ist. Wie gezeigt werden soll, besitzt der Körper die Konstitutionsformel VIII.



VIII.

Wird natürliches Roharbutin in derselben Weise nitriert, so läßt sich im mehrfach umkristallisierten Reaktionsprodukt nach der Zeisel-Methode Methoxyl nachweisen.

Bei der Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure wird das Glukosid VIII gespalten und die Azetylgruppe verseift. Man erhält Dinitrohydrochinon (IX),



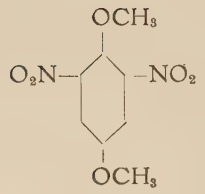
IX.

welches nach energischem Trocknen im Vakuum bei erhöhter Temperatur bei 137° schmilzt. Dieses Dinitrohydrochinon ist, wie Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt zeigen, mit dem von Nietzky[17]) auf anderem Wege dargestellten und in seiner Konstitution nicht zweifelhaften[18]) 2,6-Dinitro-hydrochinon (IX) identisch.

Daß tatsächlich die Nitrogruppen am Benzolkern in 2,6-Stellung haften, ergibt sich auch indirekt daraus, daß der Körper IX mit Diazomethan in einen bei 112° schmelzenden Dimethyläther (X) übergeht:

---

[17]) Liebigs Annalen **215**, 144 [1882].
[18]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **49**, 1398 [1916].

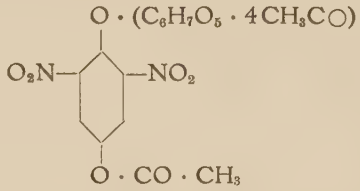


X.

Von den drei möglichen Dinitrohydrochinondimethyläthern sind bisher nur der 2,3-Dinitrohydrochinon-dimethyläther vom Schmp. 177° und der 2,5-Dinitrohydrochinon-dimethyläther, welcher bei 202° schmilzt, bekannt[19]). Die Konstitution der Verbindung VIII erfährt somit eine weitere Stütze.

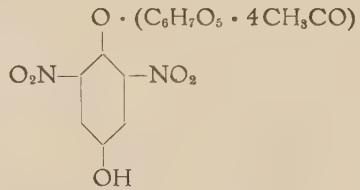
Die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf das nitrierte Glukosid VIII liefert je nach Wahl der Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte.

Bei der energischen Einwirkung von Azetanhydrid in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure geht das 2,6-Dinitro-arbutinmonoazetat (VIII) in die Pentaazetylverbindung XI über[20]):



XI.

Wird die Azetylierung des Körpers VIII mit Essigsäureanhydrid in Pyridin durchgeführt, so erhält man unter Abspaltung des am phenolischen Hydroxyl haftenden Azetylrestes ein Dinitro-tetra-azetylarbutin XII:



XII.

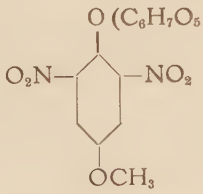
[19]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **23**, 1215 [1890].

[20]) Schiff hat vor langer Zeit ein aus Dinitroarbutin dargestelltes Dinitro-penta-azetylarbutin erhalten (Liebigs Ann. **154**, 237 [1870]). Er gibt jedoch für diese Verbindung keinen Schmp. an. Da ihm zu seiner Arbeit als Ausgangsmaterial nur Roharbutin zur Verfügung stand, ist anzunehmen, daß bei der Nitrierung und Azetylierung methoxylhaltige Körper entstanden sind, die unscharf schmolzen.

Die Abspaltung einer Azetylgruppe bei dieser Reaktion erscheint recht merkwürdig, wenn man bedenkt, daß der Zusatz von Pyridin eine durch die entstehende Essigsäure eintretende Verseifung der Azetylgruppen im allgemeinen einschränkt.

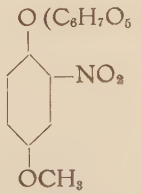
Um festzustellen, ob das Essigsäureanhydrid-Pyridin Gemisch selektiv auf verschiedenartige Hydroxylgruppen einzuwirken vermag, wurde reines Arbutin mit Azetanhydrid bei Gegenwart von Pyridin behandelt. Hierbei entstand jedoch die Pentaazetylverbindung [21]). Die Absprengung des Essigsäurerestes am phenolischen Hydroxyl im Körper VIII dürfte durch die Annahme, daß die vorhandenen Nitrogruppen dem Azetylrest erhöhte Reaktionsfähigkeit verleihen, so daß eine so schwache Base wie Pyridin imstande ist, die Entazetylierung zu bewirken, eine zwanglose Erklärung finden.

Wenn man das Tetraazetat XII in ätherischer Lösung mit Diazomethan behandelt, so wird das phenolische Hydroxyl veräthert, und man erhält in quantitativer Ausbeute den Körper XIII:



XIII.

Nachdem sich die Diazetylorthosalpetersäure als schonendes Nitrierungsmittel für das Arbutin erwiesen hatte, ist weiterhin die Einwirkung der Diazetylorthosalpetersäure auf Methylarbutintetraazetat [22]) studiert worden. Es gelang, in guter Ausbeute eine Mononitroverbindung zu erhalten, der die Formel XIV zuzuschreiben ist.



XIV.

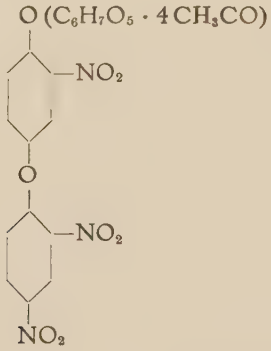
Daß die Nitrogruppe im Glukosid XIV sich in o-Stellung zum Zukker befindet, folgt daraus, daß bei der Verseifung von XIV mit

[21]) Arch. d. Pharm. 250, 550 [1912].
[22]) Arch. d. Pharm. 250, 556 [1912].

alkoholischer Salzsäure das von Kaufmann und Fritz[23]) beschriebene 2-Nitro-4-methoxyphenol entsteht. Damit ergibt sich auch die Konstitution eines vor langer Zeit von Schiff und Pellizzaro[24]) dargestellten Nitro-benzyl-arbutins, für das die Verfasser die Struktur eines 2-Nitro-4-benzyl-arbutins annahmen, ohne für ihre Behauptung einen Beweis erbracht zu haben.

Schiff glaubte, dem verzögernden Einfluß einer eingetretenen Benzylgruppe, nämlich, daß nur eine Nitrogruppe substituiert wird, einen Wert bezüglich der Beurteilung der Konstitution des entstehenden Nitrokörpers zumessen zu können und hielt das bei der Spaltung mit Säuren anfallende substituierte Hydrochinon für ein 2-Nitro-4-benzyl-hydrochinon. Seine Annahme stimmt somit mit den am Körper XIV gemachten Befunden überein.

Weiterhin ist auch das Verhalten des Äthers III gegenüber Diazetylorthosalpetersäure geprüft worden. Dabei hat sich ergeben, daß die Nitrierung je nach Wahl der Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte liefert. Bei der vorsichtigen, unter Eiskühlung erfolgenden Nitrierung des Äthers III tritt eine Nitrogruppe in den Kern ein, wobei vermutlich der Körper XV entsteht:

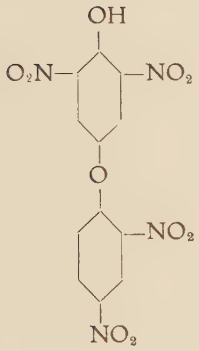


XV.

Behandelt man dagegen den Äther III mit Diazetylorthosalpetersäure in der Hitze, so wird der Zuckerrest eliminiert, und es wird unter Eintritt von zwei Nitrogruppen eine Verbindung erhalten, der die Konstitution XVI zukommen dürfte:

---

[23]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **43**, 1214 [1910].
[24]) Liebigs Annalen **221**, 365 [1883].



XVI.

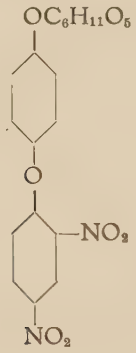
Die Vorteile der Nitrierung von Glukosiden mit Diazetylorthosalpetersäure sind offensichtlich. Es ist durchaus möglich, bei vorsichtigem Arbeiten die Abspaltung des Zuckers, wie sie leicht bei der Einwirkung von Salpetersäure erfolgt, zu vermeiden.

Praktischer Teil.

Das für die folgenden Versuche als Ausgangsmaterial dienende natürliche Arbutin wurde nach der Methode von C. Mannich[1]) hergestellt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser zeigten die Kristalle einen unscharfen Schmelzpunkt von 155°. Die Methoxylbestimmung nach Zeisel ergab einen Gehalt von 14,7% Methylarbutin im Rohprodukt.

0,2275 g Subst.: 0,0258 AgJ 1,499% OCH_3 entspr. 14,7% Methylarbutin.

Arbutin-2,4-dinitrophenyl-äther. (III)



10,0 g natürliches Arbutin (3,45/100 Mol) werden in 100 ccm Wasser heiß gelöst, filtriert und mit einer Lösung von 3,3 g Natriumhydroxyd (8/100 Mol) in 300 ccm Methanol versetzt. Schon nach kurzer Zeit beobachtet man die Abscheidung feiner nadelförmiger Kristalle; einige Stunden später ist die Lösung völlig durchkristallisiert. Der Ansatz bleibt 12 Stunden lang stehen, wird scharf abgesaugt und dreimal mit je 35 ccm einer Mischung von 80 ccm Methanol und 25 ccm Wasser nachgewaschen; die Waschflüssigkeit läuft dann farblos ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus

[1]) Arch. d. Pharm. 250, 550 [1912].

heißem absoluten Alkohol erhält man hellgelbe Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 188,5—189°, die sehr hygroskopisch sind. Die Ausbeute beträgt 8,3 g entspr. 64% der Theorie, wobei der Gehalt von 14,7% Methylarbutin im Ausgangsmaterial bereits berücksichtigt ist. Die Prüfung des Dinitrophenyl-äthers auf Methoxyl nach Zeisel ergibt ein negatives Resultat. Der Körper ist in kaltem Wasser und Alkohol unlöslich, in siedendem Wasser und heißem Alkohol schwer löslich, in Methanol leicht löslich. Aus siedendem Wasser kristallisiert die Substanz mit 3 Mol H_2O in schneeweißen Nadeln, die einen Schmelzpunkt von 173° zeigen und bei 100° ihr Kristallwasser verlieren und dann bei 188,5—189° schmelzen.

Kristallwasserbestimmung.

0,9418 g Subst. verlieren 0,1022 g H_2O.
$C_{18}H_{18}O_{11}N_2 \cdot 3H_2O$ (492,26): Ber.: 10,98% H_2O.
Gef.: 10,85% H_2O.

Wasserfreier Nitrokörper.

3,438 mg Sbst.: 6,165 mg CO_2, 1,315 mg H_2O.
0,142 g Sbst.: 7,70 ccm N (18°, 757 mm).
$C_{18}H_{18}O_{11}N_2$ (438,26): Ber.: C 49,25 H 4,14 N 6,38.
Gef.: C 48,91 H 4,28 N 6,35.

Tetraazetat des Arbutin-2,4-dinitrophenyl-äthers. (IIIa)

1,0 g Arbutin-2,4-dinitrophenyl-äther wird in einer Mischung von 10,0 g Essigsäureanhydrid mit 40,0 g Pyridin gelöst und drei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach 24-stündigem Stehen wird die Lösung in 400 ccm Wasser gegossen. Das anfangs klebrige, bald fest werdende Reaktionsprodukt wird nach 12 Stunden abgesaugt und zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Die weißen Kristalle zeigen einen Schmelzpunkt von 148—149°.

3,781 mg Sbst.: 7,165 mg CO_2, 1,480 mg H_2O.
5,296 mg Sbst.: 0,210 ccm N (20°, 762 mm).
$C_{26}H_{26}O_{15}N_2$ (606,34): Ber.: C 51,45 H 4,33 N 4,63.
Gef.: C 51,68 H 4,38 N 4,63.

Darstellung von Arbutin durch Verseifung des Arbutin-2,4-dinitrophenyl-äthers. (I)

Zur Darstellung des Arbutins aus seinem Dinitrophenyläther wird eine Anschüttlung von 11,0 g des Äthers (III) (2,5/100 Mol) mit 100 ccm Wasser zum Sieden erhitzt. Im Verlaufe von 20 Minuten läßt man eine Lösung von 2,0 g Natriumhydroxyd (5/100 Mol) in 50 ccm Wasser in kleinen Anteilen zufließen. Nach halbstündigem Kochen wird die klare braungelbe Lösung nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Hierbei fällt 2,4-Dinitrophenol in kristalliner Form aus. Die vom Niederschlag abgesaugte, durch noch gelöstes Dinitrophenol hellgelb gefärbte Lösung wird mit Natronlauge neutralisiert, um eine Spaltung des Glukosides zu verhindern, und zur Trockne eingedampft. Den fein gepulverten schmutzig braun gefärbten Rückstand extrahiert man erschöpfend im Soxleth mit Aceton. Aus der goldgelben acetonischen Lösung fällt man das Glukosid durch Zusatz von Petroläther. Der Niederschlag wird mit einer Mischung von 2 Volumina Aceton und 1 Volumen Petroläther gewaschen, bis die ablaufende Flüssigkeit farblos erscheint, sodann nochmals in Aceton heiß gelöst und Petroläther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Arbutin wasserfrei in weißen rosettenförmig angeordneten Kristallen aus.

Schmelzpunkt 199,5—200°.

Spec. Drehung:

Wasserfreies Arbutin in Wasser.

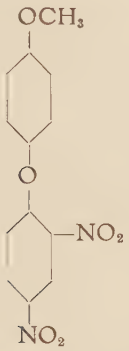
$c = 3{,}34,\ l = 2\ dm,\ \alpha_D^{20°} = -4{,}30°.$

$$[\alpha]_D^{20°} = -64{,}3°.$$

umgerechnet auf Arbutin · $1H_2O$.

$$[\alpha]_D^{20°} = -60{,}3°.$$

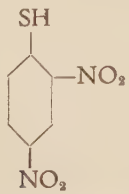
2,4-Dinitro-4'-methoxy-diphenyl-äther. (V)



Eine Lösung von 1,24 g Hydrochinon-monomethyläther[2]) (1/100 Mol) in 20 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 0,4 g Natriumhydroxyd (1/100 Mol) in 2 ccm Wasser und 20 ccm Methanol versetzt. Auf Zugabe von 2,02 g 2,4-Dinitrochlorbenzol (1/100 Mol) in 40 ccm Methanol färbt sich die Flüssigkeit rot. Nach kurzem Stehenlassen tritt Braunfärbung und Trübung unter Abscheidung öliger Tröpfchen ein, die nach dem Abkühlen in Eis kristallin erstarren. Nach dem Umlösen aus Methanol schmelzen die gelben derben Prismen bei 110—111°.

0,1720 g Sbst.: 0,1380 g AgI
$C_{13}H_{10}O_6N_2$ (290,03): Ber.: OCH_3 10,7.
Gef.: OCH_3 10,6.

2,4-Dinitro-thiophenol. (VII)



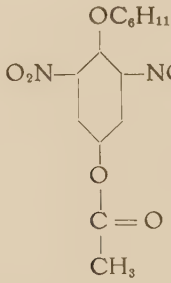
0,58 g 2,4-Dinitro-4'-methoxy-diphenyläther werden in Alkohol heiß gelöst, auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 2,7 ccm 30%igem Ammoniak versetzt. Nachdem man die Lösung bis zur

[2]) Tiemann und Müller Ber. Dtsch. Chem. Ges. 14, 1989 [1881].

Sättigung mit Schwefelwasserstoff behandelt hat, wobei sie eine rote Farbe annimmt, versetzt man mit dem gleichen Volumen Wasser und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Hierbei scheiden sich gelbe Kristallnadeln ab, die unter Schwarzfärbung gegen 235° schmelzen. Beim Umkristallisieren aus Ligroin erhält man das 2,4-Dinitro-thiophenol vom Schmelzpunkt 134—135°.

5,00 mg Sbst.: 6,61 mg CO_2, 0,960 mg H_2O.
3,313 mg Sbst.: 0,402 ccm N (24°, 753 mm).
8,371 mg Sbst.: 9,680 mg $BaSO_4$.
$C_6H_4O_4N_2S$ (200,12) Ber.: C 36,0 H 2,0 N 14,0 S 16,0.
Gef.: C 36,1 H 2,15 N 13,8 S 15,9.

2,6-Dinitro-4-azetyl-arbutin. (VIII)



1,0 g reines wasserfreies Arbutin vom Schmelzpunkt 199,5—200° wird langsam in 3,0 g eisgekühlte Diazetylorthosalpetersäure [3]) eingetragen, wobei sich das Glukosid löst. Die dunkelgelbe Lösung wird mit 40 ccm warmen Alkohol versetzt und sofort filtriert. Beim Erkalten erstarrt der Ansatz zu einer gelben Kristallmasse. Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol erhält man gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 152°. Die Substanz enthält 1 Mol Kristallwasser. Die Ausbeute beträgt 0,95 g.

4,219 mg Sbst.: 6,190 mg CO_2, 1,635 mg H_2O.
0,1668 g Sbst.: 10,0 ccm N (23°, 761 mm).
$C_{14}H_{18}O_{13}N_2$ (422,20): Ber.: C 39,87 H 4,31 N 6,64.
Gef.: C 40,01 H 4,34 N 6,9 .

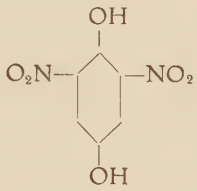
[3]) Pictet und Genequand Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 2526 [1902]: Zur Darstellung der Säure werden 100,0 g Azetanhydrid mit 80,0 g Salpetersäure (Spec. Gew. 1,42) unter Zugabe von 1% Eisessig bei Eiskühlung vorsichtig gemischt.

Azetylbestimmung nach Kögl:

103,8 mg Sbst.: 4,94 ccm $\frac{n}{20}$ NaOH.

$C_{14}H_{18}O_{13}N_2$ (422,20) Ber.: CH_3CO 10,20
Gef.: CH_3CO 10,25.

2,6-Dinitro-hydrochinon. (IX)



1.) Darstellung durch Spaltung des 2,6-Dinitro-4-azetyl-arbutins (VIII).

0,4 g des nitrierten Glukosids (VIII) werden in 20 ccm 10%iger Schwefelsäure 1½ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Aus der filtrierten Lösung scheiden sich beim Erkalten goldgelbe Kristallflitter ab, die nach dem Umlösen aus heißem Wasser bei 93—94° schmelzen, nach dem Trocknen bei 100° zeigt die Substanz einen Schmelzpunkt von 137°.

2.) Darstellung von 2,6-Dinitro-hydrochinon durch Nitrieren von Hydrochinondiazetat mit Diazetylorthosalpetersäure über das 2,6-Dinitro-hydrochinon-monoazetat.

3,0 g Hydrochinondiazetat [4]) werden allmählich in 12,0 g Diazetylorthosalpetersäure eingetragen. Hierauf erhitzt man die goldgelbe Lösung 15 Minuten auf dem Wasserbade, wobei Stickoxyde entweichen. Auf Zusatz von 30 ccm Alkohol fällt beim Erkalten das gebildete Dinitro-hydrochinon-monoazetat in gelben Nadeln aus, die bei 95—96° schmelzen. Zur Darstellung des 2,6-Dinitrohydrochinons werden nach den Angaben von Nietzky [5]) 2,4 g des

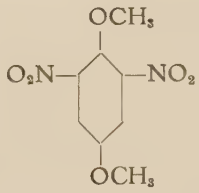
[4]) Henle, Liebigs Annalen 350, 334 [1906]: 22,0 g Hydrochinon werden in der Hitze in 40,0 g Essigsäureanhydrid gelöst und mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Diazetat in Tafeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 124° schmelzen.

[5]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 11, 470 [1878]. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 1217 [1890]. Liebigs Annalen 215, 143 [1882].

Monoazetates durch Eintragen in eine Lösung von 2,0 g Ätznatron in 150,0 g Wasser bei Zimmertemperatur verseift. Es entsteht eine tiefblaue Lösung, aus der beim Ansäuern mit Salzsäure die goldgelben Kristallflitter des 2,6-Dinitro-hydrochinons mit dem Schmelzpunkt 93—94° ausfallen, die nach dem Trocknen bei 100° einen Schmelzpunkt von 137° zeigen.

3,968 mg Sbst.: 5,240 mg CO_2 0,735 mg H_2O.
0,1034 g Sbst.: 12,4 ccm N (23°, 761 mm).
$C_6H_4O_6N_2$ (200,06) Ber.: C 36,00 H 2,02 N 14,01.
Gef.: C 36,02 H 2,07 N 13,9 .

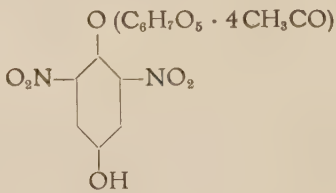
2,6-Dinitro-hydrochinon-dimethyl-äther. (X)



0,3 g des vorstehend beschriebenen 2,6-Dinitro-hydrochinons (IX) werden in 10 ccm Äther gelöst. Dazu wird unter Eiskühlung langsam aus Nitrosomethylharnstoff frisch hergestellte ätherische Diazomethanlösung [6]) gegeben, bis keine Entwicklung von Stickstoff mehr eintritt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der hinterbleibende Rückstand aus absolutem Alkohol umgelöst. Man erhält so 0,25 g schwach gelb gefärbte Nadeln vom Schmelzpunkt 112°.

2,898 mg Sbst.: 0,311 ccm N (23°, 753 mm).
3,450 mg Sbst.: 7,180 mg AgI.
$C_8H_8O_6N_2$ (228,1) Ber.: N 12,29 OCH_3 27,20.
Gef.: N 12,3 OCH_3 27,5 .

2,6-Dinitro-arbutin-tetraazetat. (XII)

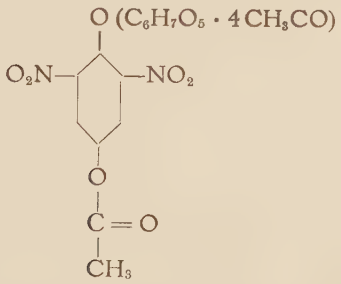


[6]) Ztschr. f. angew. Chem. **43**, 444 [1930].

0,3 g 2,6-Dinitro-4-azetyl-arbutin (VIII) werden in einer Mischung von 1,0 g Essigsäureanhydrid und 3,0 g Pyridin gelöst, 30 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt und nach 48 stündigem Stehen in 30 ccm Wasser gegossen. Es entsteht ein orangefarbener schmieriger Niederschlag, der beim Anreiben mit Alkohol fest wird. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man gelbliche Nadeln vom Schmelzpunkt 148—149°.

5,194 mg Sbst.: 8,640 mg CO_2 1,970 mg H_2O.
2,840 mg Sbst.: 0,139 ccm N (26°, 750 mm).
$C_{20}H_{22}O_{15}N_2$ (530,24): Ber.: C 45,25 H 4,19 N 5,28.
Gef.: C 45,39 H 4,24 N 5,5 .

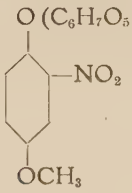
2,6-Dinitro-arbutin-pentaazetat. (XI)



0,5 g 2,6-Dinitro-4-azetyl-arbutin (VIII) werden in 4,0 g Essigsäureanhydrid in der Wärme gelöst und mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt, wobei sehr lebhafte Reaktion eintritt. Beim Eingießen in 50 ccm Wasser scheidet sich das Azetylierungsprodukt in gelben öligen Tropfen ab, die beim Reiben kristallin erstarren. Aus einer Lösung des Körpers in heißem Eisessig scheiden sich auf Wasserzusatz beim Erkalten gelbe Blättchen vom Schmelzpunkt 145° ab.

5,561 mg Sbst.: 9,45 mg CO_2, 2,170 mg H_2O.
2,964 mg Sbst.: 0,131 ccm N (25,5°, 759 mm).
$C_{22}H_{24}O_{16}N_2$ (572,26): Ber.: C 46,20 H 4,24 N 4,90.
Gef.: C 46,35 H 4,37 N 5,05.

2-Nitro-4-methyl-tetra-azetyl-arbutin. (XIV)



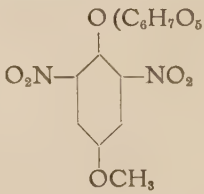
0,1 g Tetraazetyl-methylarbutin [7]) werden in 0,4 g Diazetylorthosalpetersäure eingetragen und 10 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Versetzen mit 4 ccm absolutem Alkohol tritt sofort Kristallisation ein. Nach dem Umlösen aus absolutem Alkohol erhält man weiße Nädelchen vom Schmelzpunkt 162—163°.

5,100 mg Sbst.: 9,405 mg CO_2, 2,340 mg H_2O.
2,920 mg Sbst.: 0,083 ccm N (24°, 757 mm).
$C_{21}H_{25}O_{13}N$ (499,26): Ber.: C 50,30 H 5,04 N 2,80.
Gef.: C 50,31 H 5,13 N 3,2 .

Verseifung von 2-Nitro-4-methylarbutin-tetraazetat zum 2-Nitro-4-methoxy--phenol.

0,1 g 2-Nitro-4-methylarbutin-tetraazetat werden mit 5 ccm einer 5%igen alkoholischen Salzsäure auf dem Wasserbade verseift. Der Körper geht schnell in Lösung, allmählich tritt Gelbfärbung ein. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird der ölige Rückstand mit 5 ccm Benzol extrahiert. Beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels scheiden sich gelbe Kristalle aus, die in Übereinstimmung mit den Literaturangaben [8]) bei 79° schmelzen.

2,6-Dinitro-4-methylarbutin-tetraazetat. (XIII)

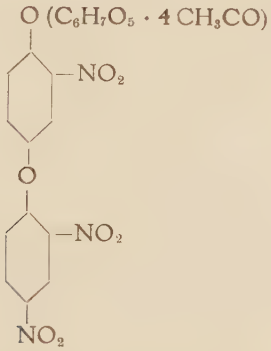


[7]) C. Mannich Arch. d. Pharm. 250, 547 [1912].
[8]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 1214 [1910].

50 mg 2,6-Dinitro-arbutin-tetraazetat (XII) werden in 2 ccm Aceton gelöst und mit einer aus Nitrosomethylharnstoff frisch bereiteten ätherischen Diazomethanlösung versetzt bis die Sickstoffentwicklung aufhört. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein öliger Rückstand, der mit Wasser angerührt nach 12 Stunden zu einer amorphen Masse erstarrt ist. Der Körper wird in wenig Eisessig heiß gelöst. Auf Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung scheiden sich nach mehreren Stunden rosettenförmig angeordnete weiße Nadeln aus, die den Schmelzpunkt von 101° zeigen.

3,059 mg Sbst.: 1,375 mg AgJ.
$C_{21}H_{24}O_{15}N_2$ (544,26) Ber.: OCH_3 5,70.
Gef.: OCH_3 5,94.

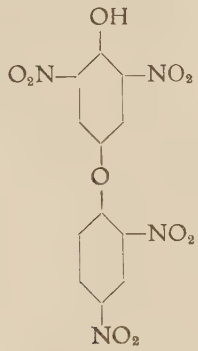
2-Nitro-tetra-azetylarbutin-2', 4'-dinitrophenyl-äther. (XV)



1,0 g Tetra-azetyl-arbutin-dinitrophenyl-äther (IIIa) wird bei Zimmertemperatur in 3,0 g Diazetylorthosalpetersäure gelöst. Die Lösung wird kurze Zeit auf dem Wasserbade erhitzt und dann mit 40 ccm Alkohol versetzt. Nach einigen Stunden tritt Kristallisation ein. Die Substanz erscheint aus absolutem Alkohol in weißen sternchenförmig angeordneten Kristallen vom Schmelzpunkt 173°.

3,692 mg Sbst.: 6,520 mg CO_2, 1,345 mg H_2O.
0,1167 g Sbst.: 6,20 ccm N (20°, 760 mm).
$C_{26}H_{25}O_{17}N_3$ (651,28) Ber.: C 47,95 H 3,85 N 6,45.
Gef.: C 48,16 H 4,08 N 6,2 .

2,6-Dinitro-hydrochinon-4-(2,4-Dinitrophenyläther). (XVI)



1.) 0,5 g der Tetraazetylverbindung des Arbutindinitrophenyläthers (IIIa) werden in wenig Eisessig gelöst und mit 65%iger Salpetersäure versetzt. Da in der Kälte keine Reaktion erfolgt, wird die Mischung 30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt und mit 20 ccm Alkohol versetzt. Nach einigen Stunden erscheinen gelbe Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 195—196° zeigen.

2.) 1,0 g Arbutindinitrophenyläther wird in kleinen Anteilen in 6,0 g Diazetylorthosalpetersäure eingetragen. Nach kurzem Erwärmen wird mit 40 ccm absolutem Alkohol versetzt. In der Kälte bilden sich alsbald gelbe Kristalle, die nach dem Umkristallisieren den Schmelzpunkt 195—196° zeigen.

4,702 mg Sbst.: 6,830 mg CO_2, 0,820 mg H_2O.
$C_{12}H_6O_{10}N_4$ (366,10) Ber.: C 39,35 H 1,66.
Gef.: C 39,6 H 1,95.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dozent Dr. phil. habil. B. Reichert ausgeführt. Ich erlaube mir, Herrn Dr. Reichert für seine wertvollen Ratschläge und seine weitgehende liebenswürdige Unterstützung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Herrn Professor Dr. C. Mannich, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Berlin, fühle ich mich gleichfalls für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen und die Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung zu ergebenem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 25. Januar 1913 wurde ich, Wilhelm Turkewitsch, als Sohn des Buchbinders Constantin Turkewitsch und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Pawlitzki, in Berlin geboren. Ich besuchte das staatl. Luisengymnasium zu Berlin, an dem ich im März 1931 die Reifeprüfung bestand. Meine praktische Ausbildung als Apotheker erhielt ich in der Zions-Apotheke zu Berlin. Nach bestandenem Vorexamen (März 1933) begann ich das Studium der Pharmazie am Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin, das ich mit dem Staatsexamen Ostern 1935 beschloß. Im Mai 1936 legte ich das chemische Verbandsexamen ab. Die anschließend begonnene Dissertationsarbeit brachte ich Oktober 1937 zum Abschluß.